

UNIVERSITE DE PARIS V

FACULTE DE MEDECINE NECKER - ENFANTS MALADES

Année 1970

N°

32

T H E S E

pour le

D O C T O R A T E N M E D E C I N E

(Diplôme d'Etat)

par

Antoine ROUVILLOIS

né le 15 Novembre 1943 à N'Kongsamba (Cameroun français)

Présentée et soutenue publiquement le

A PROPOS DE DEUX OBSERVATIONS

DE MYOSITE OSSIFIANTE PROGRESSIVE

Président : Monsieur le Professeur MALLET.

UNIVERSITE DE PARIS V

FACULTE DE MEDECINE NECKER -- ENFANTS MALADES

Année 1970

N°

T H E S E

pour le

D O C T O R A T E N M E D E C I N E

(Diplôme d'Etat)

par

Antoine ROUVILLOIS

né le 15 Novembre 1943 à N'Kongsamba (Cameroun français)

Présentée et soutenue publiquement le

A PROPOS DE DEUX OBSERVATIONS

DE MYOSITE OSSIFIANTE PROGRESSIVE

Président : Monsieur le Professeur MALLET.

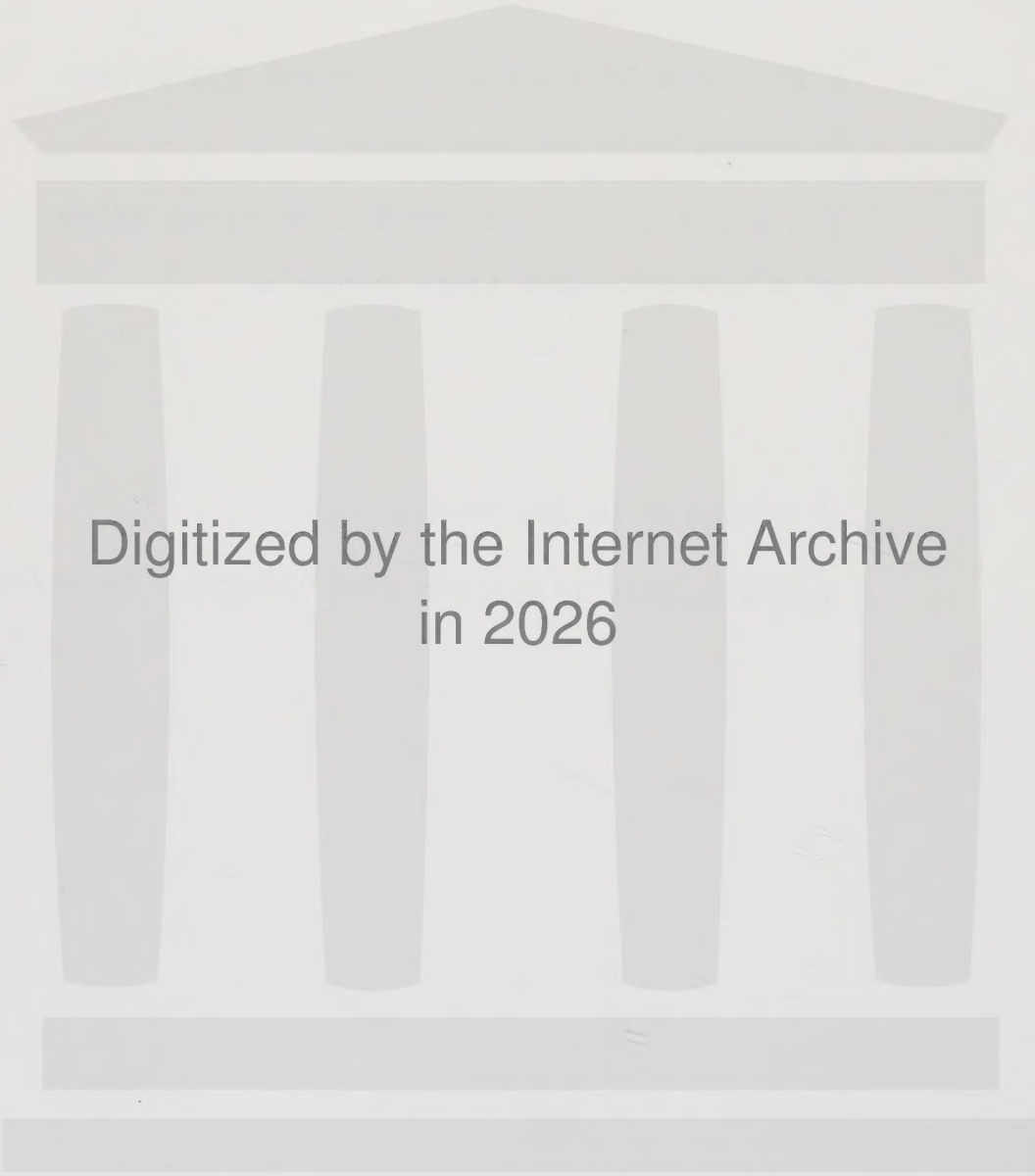


A mon père

A ma femme

A Monsieur le Professeur agrégé VIALATTE,
A Monsieur le Docteur MEYER,
qui m'ont fourni la matière de cette thèse
et m'ont prodigué leurs conseils

A Monsieur le Professeur MALLET
qui m'a fait l'honneur d'en accepter la présidence



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551621_0002

Aux Docteurs GOUDOT et LUBINETSKI, dont les
travaux m'ont été un exemple et un encouragement,

A Madame Simone RICHARD, pour son aide si
précieuse.

La myosite ossifiante progressive, maladie de Munchmeyer, est une maladie rare mais qui, en raison de son caractère spectaculaire, a suscité de nombreuses publications et un grand nombre d'hypothèses pathogéniques.

Cette affection débute typiquement dans la première enfance. Elle est caractérisée par l'intumescence puis l'ossification de groupes musculaires survenant spontanément ou à la suite de traumatismes minimes. Elle atteint par poussées successives le tronc, les ceintures puis les membres, réalisant une ankylose douloureuse des régions ossifiées. L'évolution se fait vers la grande infirmité et la mort qui survient en général avant vingt ans dans le tableau de l'homme pétrifié, du fait des infections, de l'altération de l'état général, de l'impossibilité de l'alimentation.

Des malformations des doigts et orteils sont presque constamment associés.

L'origine génétique est maintenant certaine. Aucune anomalie humorale n'a pu être retrouvée de façon significative ; aucun traitement jusqu'à ces derniers mois n'avait paru exercer d'effet satisfaisant.

Les deux observations que nous allons présenter sont extrêmement différentes :

La première, du service du Professeur Agrégé VIALATE, a moins d'un an de recul. C'est un cas tardif,

ayant débuté vers la dixième année. Les malformations existent mais "a minima". L'évolution est cependant rapide et le pronostic sombre dans les perspectives actuelles. La deuxième, du Centre Héliomarin de Perharidy, est celle d'une atteinte majeure ayant débuté tôt dans la première enfance, accompagnée de nombreuses malformations, et que nous verrons évoluer jusqu'à une puberté tardive ou, fait inhabituel, elle a semblé se stabiliser.

Observation n° 1

N... Yves, né le 8/8/1960, entre aux Enfants Malades le 8/12/1964 pour diagnostic de tumeurs musculaires du dos et de l'aîne.

Il s'agit d'un enfant de neuf ans , mesurant 1 m 37 et pesant 27 kgs. Son intelligence est normale.

Antécédents :

L'accouchement et la grossesse ont été normaux. Il n'y a pas eu de réanimation à la naissance. Poids de naissance : 2,950 kgs. L'enfant a subi dans les premiers mois une cure de hernies inguinales bilatérales et à quatre ans une intervention pour malformation des gros orteils (résection des premières phalanges).

La famille se compose du père, âgé de 45 ans, de la mère, âgée de 33 ans, tous deux bien portants, de deux soeurs et d'un frère plus jeune en bonne santé, ne présentant pas de malformations apparentes. L'on ne retrouve pas d'antécédents pathologiques dans la famille.

Un mois auparavant, le père a découvert au niveau du dos de son fils, entre l'omoplate droite et le rachis, un noyau dur, très douloureux, qui est attribué à un traumatisme.

Trois semaines plus tard, l'augmentation du volume et l'apparition d'une autre tumeur à l'aîne droite, amènent à rappeler le médecin traitant qui confie l'enfant au chirurgien pour biopsie.

Celle-ci montre des images de myosite avec :

- modifications interstitielles,
- infiltrat lymphohistiocytaire de topographie segmentaire ménageant des zones de muscle normal.

L'enfant est alors adressé au Professeur Vialate sur les conseils de l'anatomopathologiste.

A l'examen d'entrée, sont retrouvées les premières localisations, mal limitées, dures, douloureuses, gênant l'abduction de l'épaule et de la hanche droite. Une nouvelle localisation au niveau de la nuque, à gauche, est notée. L'examen somatique est normal. Un certain nombre d'examens complémentaires sont pratiqués : hémogramme, vitesse de sédimentation, ionogramme, glycémie, compte d'Addis. Tous sont normaux. Il en est de même du bilan calcique :

Ca : 96 mg/l - P : 40 mg/l - phosphatases alcalines : 10 UKA
Mg : 25 mg/l.

de l'aldolase : 10,4 ,

de l'électrophorèse des protéines. L'étude immuno-électrophorétique montre quelques anomalies :

- diminution discrète de l'albumine,
- augmentation des 2 et haptoglobulines,
- IGG et IGA normales pour l'âge,
- augmentation nette des IGM,
- pas de paraprotéines,
- diminution du complément.

Les lames de la biopsie sont confiées au Professeur Nezeloff : "myosite interstitielle. Il n'y a pas d'ossi-

fication. Lésions inflammatoires avec abondance de leucocytes et de fibrine. Il n'y a pas d'altérations musculaires visibles".

Un bilan radiologique est pratiqué qui sera complété par des radiographies des pieds et des mains des parents, frère et soeurs.

Compte-rendu radiologique du 10.12.1969 :

- aux membres inférieure :

Calcification peu dense du scarpa droit.

Ossification du quadriceps droit.

Fémur : ébauche d'exostoses des condyles internes.

Tibia : ébauche d'exostoses à l'insertion du soléaire.

Pieds : fusion des 1er et 2ème méta-tarsiens.
absence bilatérale de la première phalange du gros orteil (intervention chirurgicale pour malformation).
pas d'hallux valgus.

- aux membres supérieurs :

Humérus : exostose sous-trochitérienne (insertion du court biceps).

Mains : pas d'anomalies du pouce.
brachymésophalangie du 5.

Tronc : pas de calcification visibles des muscles abdominaux ou paravertébraux.

Cou : petite calcification sous-angulo-maxillaire.

Radiographies des pieds et des mains des parents, frère et soeurs :

- père : pas d'anomalies.

- mère : "

- enfants : un aspect trapu, globuleux de la première phalange du gros orteil et de la deuxième phalange du cinquième doigt est retrouvé chez les trois jeunes frère et

soeurs. Aucune anomalie clinique est notée.

Un examen électrique des muscles portant sur les groupes atteints et sur des muscles intacts sera réalisé, dont voici le compte-rendu :

le 29.X.1970 : "Aussi bien dans les muscles adducteurs droit et le grand dorsal gauche que le deltoïde droit, on met en évidence des tracés très riches par rapport aux efforts fournis et faits potentiels fins et polyphasiques. En outre, quelques uns de ceux-ci s'accélèrent anormalement. L'association de ces deux types d'anomalies myogène surtout et neurogène est tout à fait en faveur d'un processus myositique."

Le diagnostic de myosite ossifiante progressive est corroboré par Monsieur Maroteaux à qui l'enfant est présenté. L'enfant est mis au Cortancyl à la dose de 30 mg, avec un effet immédiat sur la douleur et l'amplitude des mouvements, puis rendu à sa famille avec des doses dégressives. Il sera revu périodiquement toutes les six à huit semaines aux Enfants Malades et l'on notera chaque fois l'extension de la maladie. En Février 1970, on constate une atteinte du trapèze, du grand droit et du grand dorsal gauche. Le faciès est corticothérapique ; la mobilité de l'articulation scapulo-humérale et de la nuque est diminuée. L'on adjoint le Tandéril au Cortancyl en alternance.

En Mars, une boîterie et une discrète amyotrophie de la cuisse droite font suspecter une localisation au quadriceps. L'on note une atteinte bilatérale des pectoraux et des grands dorsaux.

A la consultation de Mai, une poussée au niveau du trapèze et du grand dorsal gauche est en régression. La fosse lombaire gauche est le siège d'une infiltration douloureuse. Un pont osseux s'est constitué entre l'omoplate droite et le rachis. Le membre inférieur droit est fixé en flexion.

Des radiographies sont pratiquées. Elles montrent des ossifications de la région axillaire droite, des muscles du cou, du genou droit. Le traitement est complété par l'adjonction de vitamine C à la dose de 1 500 mg.

En Juillet, l'enfant mesure 1 m 36 (+ 2 cm). Le traitement Cortancyl + Tandéril a été arrêté deux mois auparavant en raison de gastralgies. La vitamine C seule est conservée. Il n'y a pas de nouvelles poussées évolutives mais une amélioration des localisations existantes. L'examen somatique est normal.

A l'examen de Septembre, de nouvelles poussées sont constatées : l'une, en régression, au niveau de l'omoplate gauche, l'autre, récente, au niveau de la nuque, à droite. On note une limitation de la flexion et de la rotation de la tête, et la présence de cordes indurées dans le dos. Continuation de la vitamine C à la dose de 1 800 mg.

Fin Octobre, la région cervicale postérieure gauche et la fosse sous-épineuse gauche sont atteintes à leur tour.

Après un an d'évolution, l'enfant présente une importante limitation des mouvements du tronc, de la tête et

des épaules. Le membre inférieur droit est fixé en demi-flexion ; il existe une quinzaine de nodosités ossifiées au niveau du dos. Aucune atteinte des membres supérieurs. La motilité est cependant satisfaisante et l'enfant mène une vie normale.

Observation n° 2

B... Didier est vu pour la première fois à l'âge de 2 mois 1/2 pour dénutrition due à des vomissements et diarrhées au long cours. On note déjà une rétraction fibreuse des grands droits s'accompagnant d'une cyphose irréductible ; une limitation des mouvements des hanches, avec flexion fixée, un rétrognathisme, une subluxation de l'épaule gauche, des hernies ombilicales et inguinales bilatérales et surtout, un hallux valgus bilatéral avec microdactylie (absence de la première phalange) ; aux mains, brachyméso-phalangie du cinquième doigt avec clinodactylie bilatérale.

Les antécédents familiaux n'apportent aucun élément nouveau.

Le diagnostic de myosite ossifiante est évoqué et l'enfant mis à un traitement associant A.C.T.H. Prednisone et Hydrocortisone en injections locales dans les grands droits.

Une biopsie musculaire effectuée quelques mois plus tard au niveau du grand droit ramène un noyau osseux, tandis qu'un bilan radiographique montre l'existence d'un noyau osseux au niveau du petit fessier droit.

Il est hospitalisé aux Enfants-Malades jusqu'à l'âge de neuf ans, presque sans interruption. L'on assiste à l'ossification et à l'ankylose progressive des membres inférieurs (résection d'un pont osseux entre tibia et fémur droit

à 3 ans 1/2), des bras (limitation de la flexion des coudes), à l'atteinte des muscles paravertébraux du dos et de la nuque, du trapèze gauche. L'on a noté, en outre, la survenue de deux fractures spontanées des membres inférieurs (tibia droit et fémur gauche) et de la luxation de la hanche gauche.

Il est à signaler également :

- la tendance rétractile des cicatrices de différentes interventions.
- une arriération mentale attribuée alors aux nombreuses hospitalisations.
- les examens biologiques se sont toujours montrés normaux, en particulier les bilans calciques, l'électrophorèse.

L'enfant arrive au Centre Héliomarin de Roscoff à l'âge de neuf ans.

Un bilan articulaire montre une arthrodèse complète du MIG, sauf au niveau de la tibiotarsienne libre. Pour le MID, une abduction et une rotation interne de hanche fixées ; seule subsiste une flexion de 50° environ. Le genou droit a une amplitude diminuée de moitié ; la tibiotarsienne est bloquée.

Au niveau des membres supérieurs, l'abduction et les mouvements sagittaux des épaules sont nuls ; la flexion-extension des coudes limitée ; pronosupination et supination des poignets sont presque libres.

Il existe une scoliose dorsolombaire, un début de cyphose lombaire ; la nuque est presque bloquée dans toutes

les directions ; il existe une atteinte évolutive du trapèze gauche.

L'enfant est alors mis à un traitement associant des perfusions d'EDTA disodique à la dose de 1 000 mg/j, cinq jours par semaine, et à la physiothérapie sous surveillance quotidienne de la calciurie et bimensuelle de la calcémie.

Ce traitement, actif sur les mouvements du calcium, semble l'être également sur le bilan articulaire après un mois et demi. Il est poursuivi en alternance avec Cortancyl suivant le schéma suivant : six semaines de Cortancyl ; trois semaines d'EDTA ; trois semaines de repos. Malgré ce traitement, des poussées pratiquement incessantes vont se produire pendant un an et demi au niveau des gouttières paravertébrales, de la nuque, des insertions costales des muscles du dos, du SCM.

L'augmentation des doses de Cortancyl semble avoir une certaine influence sur le volume et les phénomènes inflammatoires des localisations récentes, mais aucune sur l'évolution générale. On essayera également le VKB, abandonné rapidement en raison d'une leucopénie, le Plaquénil en raison d'une poussée très intense. L'enfant reçoit également du Chloraminophène de façon discontinue.

De Janvier 1965 à Février 1968, les poussées s'espaçant mais l'on assiste à quelques phénomènes pathologiques rarement rencontrés dans l'évolution de la maladie.

Un genu-récurvatum de la jambe droite qui va en s'aggravant très rapidement oblige à faire confectionner un

appareillage de jour et de nuit.

Des crises comitiales en Octobre 1967 et Février 1968, de type grand mal, amènent à pratiquer le bilan habituel: E.E.G. qui montre un tracé de souffrance diffuse. Radiographies du crâne : pas de calcifications intra-craniennes ; sutures craniennes non fermées mais non distendues. F.O. normal.

Une nouvelle poussée en Février 1968 conduit à instaurer de nouveau un traitement de Chloraminophène + Cortancyl 30 mg. Ce traitement sera conservé jusqu'à Janvier 1969, puis arrêté sans que l'on constate de reprise de l'évolution.

En Août 1970, l'on pouvait noter l'absence de poussées depuis trente mois. La puberté, en cours depuis dix-huit mois environ, était achevée (avec un grand retard, l'enfant ayant maintenant dix-sept ans). Il existait un retard staturo-pondéral considérable à - 3 DS ; une débilité mentale avec Q I à 50. L'enfant restait extrêmement handicapé avec une cyphoscoliose très importante, une nuque bloquée en flexion, le membre inférieur gauche arthrodésé ; MID siège d'un genu récurvatum de 30°. Les épaules sont pratiquement arthrodésées, mais coudes et poignets sont presque libres. Tout l'appareil musculaire était le siège d'ossifications, particulièrement spectaculaires au niveau du dos.

HISTORIQUE

Le premier cas de la littérature est évoqué par Guy PATIN dans une lettre à son ami FALCONNET en 1648. Il s'agit d'une femme, grabataire, dont les parties molles sont devenues "dures comme du bois".

Plusieurs autres cas sont signalés à la société royale de Londres, par BERTRANDI en 1792, RODGERS, TESTELIN, DAMBRESSI en 1839.

La maladie est fort bien décrite par VON DUSCH en 1868, mais c'est le nom de Munchmeyer qui lui restera attaché après sa description clinique de 1869 portant sur dix cas (7). La distinction entre myosite circonscrite et progressive est faite par SHIPLEY et GRUCA en 1876.

FRAENKEL décrit en 1871 les anomalies des orteils fréquemment associées tandis que les observations d'HELPERICH, en 1879, portent sur les doigts. (3)

La première étude anatomopathologique est effectuée par MAYS et VIRCHOW en 1894.

BURGER et AUSTIN, pensant à des anomalies sous-jacentes du métabolisme, font les premiers bilans biologiques en 1908, sans pouvoir en tirer des conclusions.

TADATOSI et MASARINI en 1989 notent dans la littérature cinq cas à début intra-utérin.

En 1963, KAPLAN et Col retrouvent plus de 300 observations de l'affection (4). En 1964, LUTWAK collige 264 cas dans une étude qui sera fréquemment citée ici (5).

ETUDE CLINIQUE

Terrain : La maladie peut s'observer dans toutes les races. Elle est cependant plus rare dans les races latines et noires. Contrairement à une opinion ancienne, elle touche également les deux sexes (138 garçons pour 117 filles d'après LUTWAK).

- le début est généralement très précoce : 45 % des cas débutent avant deux ans, 70 % avant cinq ans, 90 % avant dix ans. On a signalé quatre cas ayant débuté après l'âge de vingt ans (5).

- l'étude de la famille du malade est parfois très instructive. L'on a signalé en effet l'atteinte d'un père et d'un fils ou d'une fille ; l'atteinte de trois frères ; l'atteinte de deux jumeaux vrais ; l'atteinte d'un jumeau hétérozygote, l'autre étant indemne. De plus, on découvre fréquemment l'existence d'anomalie des doigts et orteils dans la fratrie ou chez les ascendants. (6)

La maladie commence, spontanément ou à la suite d'un traumatisme minime, par une tuméfaction siégeant en général au cou ou dans la région paravertébrale ; elle est molle, parfois indolore, parfois au contraire très sensible et inflammatoire ; de la fièvre, une altération de l'état général ont été observées.

Le début peut être beaucoup plus insidieux et c'est la limitation de certains mouvements, une impression de

gêne à la mobilisation des membres, qui attirent l'attention.

Les groupes musculaires atteints initialement sont dans l'ordre de fréquence : le cou (40 % des cas) ; les muscles paravertébraux (22 %) ; épaules et bras (20 %) ; tête, face et mâchoires (13 %) ; hanches et jambes (5 %). (5)

La tuméfaction initiale peut disparaître complètement en quelques semaines. Le plus souvent, les phénomènes inflammatoires s'estompent et laissent place à une masse lardacée qui s'ossifie en quelques mois. Cette ossification forme une masse très dure, palpable sous la peau qui est normale. L'ulcération de la peau est cependant possible quand les ossifications sont volumineuses et très superficielles.

En rétractant muscles, tendons, fascias et aponévroses, en formant des ponts d'un article à l'autre, les ossifications entraînent une limitation des mouvements.

L'évolution se fait par poussées ; une poussée par mois environ pendant les phases d'activité qui durent de plusieurs semaines à quelques mois. Une recrudescence printanière a pu être notée. Les périodes de latence sont plus ou moins longues.

Les localisations préférentielles, établies par Lutwak sur sa série de 264 cas, sont les suivantes :

- région paravertébrale : 220
- épaules et bras : 190
- hanches et jambes : 103
- mâchoire et tête : 72

Les muscles des mains et des pieds sont très rarement intéressés. Les muscles de la face, la langue, les muscles pharyngés et laryngés, le diaphragme, le myocarde, les sphincters, les muscles lisses, restent épargnés. Les ligaments, fascias et aponévroses, peuvent aussi s'ossifier ; les épines osseuses marquent l'attache de certains tendons ; l'ossification des ligaments périvertébraux peut entraîner une raideur vertébrale complète. Les articulations costo-vertébrales, vertébrales postérieures, parfois les hanches et les épaules, peuvent être le siège d'une ankylose osseuse.

EVOLUTION

Finalement, les multiples ossifications entraînent une très grande infirmité ; c'est le tableau de l'"homme pétrifié" décrit par les anciens auteurs. La mort survient du fait d'une infection, d'altérations de l'état général, de l'impossibilité de l'alimentation. Quelques malades ont pu atteindre cinquante ans (dont la malade de Guy Patin).

Malformations associées

FRAENKEL et HELFERICH ont eu le mérite d'attirer l'attention sur les anomalies des orteils et des doigts fréquemment associées au tableau clinique.

Ces anomalies intéressent dans l'ordre de fréquence : (5)

- | | |
|---|------|
| - <u>le gros orteil</u>
(microdactylie, adactylie,
hallux, valgus,) | 90 % |
| - <u>le pouce</u>
(microdactylie, adactylie,
implantation haute) | 50 % |

- <u>les autres doigts</u> (microdactylie, brachymésophalangie avec clinodactylie, ankyloses osseuses)	20 %
- <u>les autres orteils</u> (microdactylie, palmures)	10 %
- <u>des sujets</u> ne présentant aucune anomalie digitale	7 %

Des malformations cardiaques, neurologiques, génito-urinaires, l'absence de lobules des oreilles, des exostoses, des défauts de tubulation des os longs, une surdité, ont également été décrits.

Les anomalies digitales que nous avons signalées peuvent aussi s'observer, comme seules manifestations de la tare, chez les parents des malades.

Discussion des observations

La première observation est classique par l'enchaînement des atteintes, sinon par son début assez tardif. Par contre, on a pu remarquer un certain nombre de faits discordants dans notre cas n° 2 :

- le début extrêmement précoce et peut-être même intra-utérin ;
- la première atteinte au niveau de la musculature abdominale puis aux membres inférieurs, les muscles paravertébraux et la nuque n'étant touchés que plus tardivement.
- l'arrêt de l'évolution au moment de la puberté.
- les malformations associées : rétrognatisme, luxation de hanche, hernies, débilité mentale ;
- les incidents qui ont émaillé l'évolution : fractures spontanées, troubles de la statique du genou, oménilialité ; il semble que ce malheureux enfant ait été frappé de plusieurs anomalies génétiques ;

Chez nos deux jeunes malades, l'on note la constance des anomalies digitales ; A noter aussi l'existence d'anomalies de la paroi abdominale (hernies inguinales bilatérales, hydrocèle).

ETUDE RADIOLOGIQUE

Les lésions musculaires ne sont visibles qu'au stade de l'ossification, c'est-à-dire quelques mois après le début clinique de l'atteinte.

Il s'agit de petites opacités plus ou moins denses, floconneuses, au sein des parties molles ; elles réalisent des images en goutte d'eau au niveau du gril costal en incidence rasante. Il existe fréquemment des ossifications au voisinage des insertions osseuses, simulant des exostoses. Ces images gagnent en extension et en densité pour réaliser de véritables ponts osseux entre les pièces squelettiques, constitués de tissu osseux spongieux entouré d'une mince corticale compacte, affectant des formes diverses, en bandes, en lames pleines ou fenêtrées, à contours réguliers ou irréguliers. Le squelette est souvent ostéoporotique, du fait de l'immobilisation.

Il faut connaître également la traduction radiologique des anomalies digitales. Au niveau des pieds, on observe un hallux valgus, une brièveté du premier métatarsien, une absence, une hypoplasie ou une fusion de la première phalange avec la deuxième. (5) Au niveau des doigts, l'on pourra retrouver une brièveté du premier métacarpien qui peut être déformé, la brièveté ou l'absence d'une phalange, la brachymésophalangie du Vème ou d'autres doigts avec clinodactylie, des ankyloses interphalangiennes, des exostoses. On a signalé enfin la largeur anormale du col du fémur.

ETUDE HISTOLOGIQUE ET HISTOCHIMIQUE

- Anatomie pathologique des lésions :

L'évolution des tuméfactions passe habituellement par trois stades :

- stade d'inflammation non spécifique et de prolifération conjonctive :

Le tissu musculaire est le siège d'un infiltrat lymphohistiocytaire. Les fibres musculaires, dont certaines sont d'un diamètre réduit, sont dissociées par des travées de tissu conjonctif. Certaines, complètement englobées, sont le siège de dégénérescences ; elles perdent leur structure et les noyaux du sarcolemme disparaissent. Intégrité du système artériolaire. (8)

- stade de condensation conjonctive :

Les fibres conjonctives s'organisent en faisceaux qui laminent et font disparaître toutes les fibres musculaires.

- stade de métaplasie :

Les cellules conjonctives prennent une disposition trabéculaire et la substance fondamentale se transforme, soit directement en substance ostéoïde, soit en tissu cartilagineux. L'évolution se poursuit vers la formation d'os Haversien. Des vaisseaux apparaissent et des espaces médullaires se développent.

- Anatomie pathologique des régions apparemment indemnes :

Cette étude a été effectuée par SMITH (10) en 1966 dans l'intention de démontrer l'altération primitive du

tissu musculaire.

L'anomalie essentielle consiste dans l'irrégularité du diamètre des fibres et la diminution du diamètre moyen. Certaines mesurent 10 ; les plus grosses 100 : la moyenne étant de 30 .

Les espaces périmysiaux sont épaissis formant d'épais trousseaux fibreux entre les fibres musculaires : l'endomysium n'est légèrement épaissi que dans quelques travées.

On retrouve dans la littérature de nombreuses erreurs de diagnostic commises sur l'aspect histologique des lésions au début : sarcome ostéogénique, sarcome d'Ewing, neuroblastome, tumeur de Wilms, lymphome, myosarcome, fibrosarcome.

- Etude micro-enzymatique :

Les études enzymatiques ont porté sur six enzymes (10) :

- la lactate déshydrogénase LDH, l' glycérophosphate déshydrogénase, la NADH diaphorase ont montré une activité normale, tant dans les lésions en évolution que dans le tissu apparemment indemne.

- les phosphatases alcalines, normales sur les lames de muscle indemne, ont une activité élevée dans les fibres se trouvant en bordure des zones envahies, en particulier au niveau du sarcolemme.

Les phosphatases alcalines sont également très actives dans les ostéoblastes, les fibroblastes et la bordure

ostéoïde, à un moindre degré dans les ostéocytes et chondrocytes.

- les phosphatases acides sont particulièrement augmentées dans les ostéoblastes et chondroblastes.

- la phosphorylase montre une activité élevée, comme le démontre la couleur brune des lames, indiquant un haut degré de polymérisation. Cet aspect, fait important, est retrouvé sur les lames de tissu apparemment indemne.

- l'ATPase est presque absente au niveau des fibres musculaires striées, alors qu'elle montre une activité normale au niveau des fibres lisses.

Nous terminerons cette étude anatomopathologique en rendant compte de l'examen d'un enfant décédé à l'âge de huit ans, rapporté par Ruiz (10). Il existait une sclérose fibroblastique généralisée, ne respectant que les cellules nobles des glandes endocrines, avec, par endroits, une métaplasie cartilagineuse ou osseuse des tissus conjonctifs interstitiels.

ETUDE BIOLOGIQUE

(

Des anomalies ont pu être signalées par certains auteurs, sans que leur constance ou leur importance eut été confirmée.

Ainsi, VON DUSCH, a trouvé des sérologies positives chez certains de ses malades ; FLETSCHER, des taux élevés d'acide urique et de créatinine urinaires. (10) KAPLAN a noté dans un cas l'augmentation des mucopolysaccharides urinaires. On a signalé l'élévation de l'aldolase chez notre dernier malade, elle a été trouvée normale. (9) Mais aucune anomalie humorale n'a jamais pu être retrouvée de façon significative.

Le métabolisme phosphocalcique a été tout particulièrement exploré : calciurie, calcémie, phosphorémie, phosphatases, phosphaturie, TRP, ont été étudiés avant, pendant et après régime pauvre en calcium, surcharge calcique, injection de parathormone par Smith (10). LUTWAK a pratiqué des bilans calciques chez ses malades sous corticoïdes, sous EDTA, sans traitement (5). Le métabolisme phosphocalcique est certainement normal. Des dysfonctionnements endocriniens, en particulier une hypoparathyroïdie, ont été recherchés.

Dans notre première observation, l'immuno-électrophorèse a montré certaines anomalies : diminution du complément, augmentation des γ_2 et haptoglobulines et des IGM. Chez un des malades du Pr. SACREZ, une diminution discrète des immunoglobulines a été notée (9). Ces anomalies semblent donc contingentes.

ETUDE GENETIQUE

L'étude de plusieurs familles de malades a révélé l'existence de cas familiaux.

L'atteinte de trois enfants de la même fratrie, de jumeaux homozygotes (Vastine et Eaton en ont tous publié un cas (11,2), d'un jumeau hétérozygote, l'autre étant indemne, d'un père et d'un fils ou d'une fille, prouvent l'origine génétique de la maladie et suggèrent le mode de transmission dominant autosomique. Le nombre des cas familiaux peut paraître restreint si on le compare avec le chiffre des observations publiées qui est voisin de trois cent cinquante. Le faible taux de reproduction des malades est certainement une des principales causes de ce fait et il est vraisemblable que beaucoup de cas sont le résultat d'une mutation récente (Maroteaux). (6)

Il est probable aussi que la manifestation du gène est irrégulière, comme en témoigne l'existence d'anomalies des extrémités dans la famille des malades, et, dans nos observations, la différence d'intensité des atteintes entre les deux jeunes malades.

ETUDE ELECTROMYOGRAPHIQUE

Cette étude a été effectuée par SMITH non seulement sur des groupes musculaires atteints par le processus, mais sur d'autres apparemment indemnes, tels les radiaux ou le tibial antérieur (10). Ses découvertes ont été confirmées par Sacrez et Col. (9) Notre malade n° 1 a également subi un examen électrique des muscles indemnes qui ont confirmé l'atteinte. Ces particularités mises en évidence par l'examen électromyographique consistent surtout en la brièveté (1 à 2 m/sec) d'un grand nombre d'unités motrices très polyphasiques.

Pour certains muscles, il est très difficile d'obtenir des unités motrices isolées, et l'on obtient immédiatement pour des mouvements de très faible amplitude des tracés extrêmement riches de petites pointes accolées les unes aux autres, sans que l'on puisse isoler la ligne de base.

Au niveau d'un muscle indemne, ces tracés sont retrouvés ainsi que l'existence d'oscillations sinusoïdales pour les contractions maximales. Ces anomalies sont caractéristiques de myosite et témoignent d'une atteinte primitive de l'appareil musculaire.

PATHOGENIE

Bien des théories ont été avancées pour tenter de résoudre l'énigme de ces ossifications métaplasiques.

MUNCHMEYER qui, le premier, tenta d'apporter une explication, supposa qu'il s'agissait d'une modalité d'évolution particulière de phénomènes inflammatoires banals. (7)

ROSENSTIRN y vit la complication de phénomènes hémorragiques, identique à la calcification de certains hématomas. (8)

L'on a mis en cause également des traumatismes et microtraumatismes, comme dans l'ostéome des cavaliers et escrimeurs, des troubles de l'équilibre acido-basique entraînant la précipitation de sels de calcium. Ainsi, Sacrez, dans trois cas de myosite ossifiante circonscrite (entité clinique bien différente de la M.O.P. observée lors d'affections neurologiques graves telles que poliomyélite grave, sections de la moelle) retient-il le rôle de lésions des fibres musculaires, des microtraumatismes de la rééducation, et de troubles métaboliques secondaires à une insuffisance respiratoire ; mais, il considère des facteurs comme des causes favorisantes chez certains sujets prédisposés. (9)

L'on a pu incriminer un dysfonctionnement endocrinien (surtout l'hypoparathyroïdie) ; la syphilis en un temps ou bien des méfaits étaient attribués à l'hérédo-syphilis, la présence de périoste ectopique dans le tissu musculaire

(Virchow), des phénomènes de "trophoneurose" (Nicoladoni).(8)

L'on en a rapproché les phénomènes de calciphylaxie obtenus par Selye, qui parvenait à déterminer des calcifications de divers organes par des doses anaphyllactiques de d'ovalbumine et d'autres substances, chez des animaux sensibilisés par la vitamine D ou la parathormone.

Signalons les expériences de Dixon qui, faisant incuber des fragments d'os de rat rachitique dans du sérum de malade et d'enfant normal du même âge, constatait une fixation de sels de calcium plus importante dans le premier cas. (8)

Il n'a pas encore été établi avec certitude quel est du tissu musculaire ou du tissu connectif le "primum dolens". La responsabilité de ce dernier semblait bien établie, et l'on parlait plus volontiers de fibrodysplasie ossifiante ; l'aspect anatomopathologique des lésions, l'atteinte fréquente des fascias, tendons et aponévroses ou des muscles au voisinage de leurs insertions étant en faveur d'un envahissement fibreux primitif.

Cependant, les études enzymatiques de Smith prouvent l'atteinte primitive de tout l'appareil musculaire. Il en est de même des anomalies électriques des muscles apparemment indemnes, et de l'évolution de la maladie des ceintures vers les extrémités suivant le développement embryologique, comme dans certaines dystrophies musculaires. (10)

La définition de dystrophie mésenchymateuse congénitale rendrait donc bien compte de la nature de la lésion primitive ; mais ce n'est qu'une définition et les mécanismes intimes des métaplasies nous échappent encore. Mécanismes auto-immuns, absence congénitale d'inhibiteurs de cristallisation ?

Nous nous bornerons ici à rapprocher des anomalies enzymatiques découvertes par Smith et col. les faits observés au cours de l'ossification normale (P. Cartier, Kuhlman).

Le déficit en ATPase, enzyme participant aux phénomènes de transport actif au niveau de la membrane cellulaire pourrait provoquer des modifications de perméabilité aux cations et déterminer dans le milieu intra-cellulaire une concentration excessive en sels de calcium.

L'activité très forte de la phosphatase alcaline au voisinage des zones envahies par le collagène (surtout dans le sarcolemme des fibres musculaires) s'expliquerait par le rôle que tient cet enzyme dans la synthèse des fibrilles de collagène ; il est, en effet, abondant dans toutes les zones de régénération conjonctive.

Existe-t-il en outre un déficit des mécanismes de freinage de l'accrétion des molécules de pyrophosphate au niveau des cristaux d'apatite (telle la captation compétitive par ces cristaux de molécules d'ATP) ?

Les résultats prometteurs obtenus dans la M.O.P.

par les diphosphonates, dont le mode d'action serait une inhibition compétitive du pyrophosphate par analogie de structure, semblent le suggérer.

THERAPEUTIQUE

"Si cette dureté était capable de remèdes, je croirais qu'il serait besoin de purgations fréquentes et de salivations procurées par le mercure et les eaux d'Alise et de Flavigny" écrivait Guy PATIN en 1648.

La myosite ossifiante n'a pas jusqu'ici bénéficié des progrès considérables de nos moyens thérapeutiques. Du fait de notre ignorance de sa pathogénie, le choix des traitements a toujours relevé d'un empirisme plus ou moins éclairé. Depuis le début du siècle de nombreux essais décevants ont concerné le béryllium, le magnésium, les oestrogènes, le régime pauvre en calcium enrichi en magnésium, le chlorure d'ammonium, le phosphate de sodium, l'insuline, l'acétylcholine, le mercure, l'iodure de potassium, l'arsenic, l'acide chlorhydrique et phosphorique, l'acide lactique, le citrate de sodium, la parathyroïdectomie.

Tous ces traitements ont été abandonnés plus ou moins rapidement, s'étant révélés totalement inefficaces.

Nous allons envisager plus en détail les quelques médicaments actuellement employés. Les résines échangeuses d'ions, et en particulier d'EDTA disodique, dont le choix était apparemment dicté par des notions physiopathologiques, ont beaucoup déçu les espoirs placés en elles. Elles semblent tout à fait sans action. Notre deuxième observation confirme ce jugement.

Les corticoïdes avaient aussi suscité un espoir qui a été, dans une large mesure, déçu. S'ils sont actifs sur les phénomènes fluxionnaires de la phase initiale, ils n'influencent nullement l'évolution générale de la maladie. De plus, leur administration prolongée chez l'enfant présente les très graves inconvénients que l'on connaît.

Chez notre deuxième malade a également été employé l'acétate d'hydrocortisone en suspension injectable. L'effet local a paru très favorable, sans influence cependant sur l'évolution des lésions intéressées.

La radiothérapie a également été employée avec des résultats du même ordre.

Les antipaludéens de synthèse ont été essayés : le Professeur Sacrez a utilisé le collagenan ; notre deuxième malade a reçu du Plaquenil, sans autres résultats qu'une coloration jaune des téguments.

La vitamine C à haute dose a été récemment conseillée. Notre premier malade en reçoit depuis six mois pendant lesquels l'évolution a semblé se ralentir, mais de telles variations sont fréquentes dans l'évolution spontanée et il est prématuré de conclure.

Il faut terminer cette énumération par un tout nouveau médicament qui n'a encore donné lieu qu'à une seule publication : le disodium éthane I hydroxy I diphosphate ou

EHDP ou diphosphonate, essayé par BASSETT sur trois cas de M.O.D. : chez deux, âgés de 16 mois et 3 ans, en pleine évolution ont paru améliorés ; chez le troisième, âgé de 14 ans et stabilisé depuis quatre ans (1) aucune régression des lésions existantes n'a été observée.

Les deux améliorations consistent en une diminution en peu de jours des phénomènes inflammatoires, une régression de la tumeur sans évolution vers l'ossification, une amélioration du bilan articulaire et un arrêt de l'évolution pendant tout le temps du traitement (12 à 18 mois) mais avec une nouvelle poussée à l'arrêt de celui-ci.

Aucun effet par contre sur les ossifications déjà existantes. Aucun effet secondaire n'aurait été observé. Ce médicament empêcherait le dépôt de phosphate de calcium, en inhibant la captation des pyrophosphates au niveau des cristaux d'apatite ; le mode d'action serait une inhibition compétitive par analogie de structure.

Vu, le Président de Thèse

M. MAILLET, Professeur

Vu, le Doyen de la
Faculté

B I B L I O G R A P H I E

- 1 - BASSETT C.A.L. : Diphosphonates in treatment of Munchmeyer Disease. Lancet 1969.
- 2 - EATON WL, CONKLING W.S. & DAESCHNER C.W. : Early myositis ossificans progressiva.
- 3 - FRANKEL B. Ein Fall von Erblicher Deformität
Berl. Klin Wschr, 1871, 8, 418
- 4 - KAPLAN M. : à propos d'un cas de myosite ossifiante progressive. Sem. Hop. Paris. 1963, 39, 1776.
- 5 - LUTWAK L. : Myositis ossificans progressiva : mineral, metabolic and radioactive calcium studies of the effect of hormones. Amer. J. Médecine 1964, 37, 269.
- 6 - MAROTEAUX P. : La myosite ossifiante.
Rev. Rhum. 1965, 8/9 512-13
- 7 - MUNCHMEYER : Uber die myositis ossificans progressiva.
Z. Rat. Med, 1869, 34, 39.
- 8 - RUIZ : 18 casos de miositis ossificans.
Rev. Hosp. Clin Fac. Med. Sao-Paulo 1966, 21, 285.
- 9 - SACREZ R. : à propos de la myosite ossifiante.
Pédiatrie, avril 1969, 24 - 313 - 23
- 10 - SMITH - ZENNAN : Myositis ossificans progressiva - case report with metabolic and histo-chemical studies -
métabolisme 1966, 15, 521.
- 11 - VASTINE J.H. : Myositis ossificans progressiva in homozygotic twins. Amer J. Roentz. 1948, 59, 204.

